

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 4 月 7 日 (07.04.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/030255 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, A61P 3/10, C12N 1/38 // 15/57
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/014377
- (22) 国際出願日: 2004 年 9 月 30 日 (30.09.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-342587 2003 年 9 月 30 日 (30.09.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋三丁目 14 番 10 号 Tokyo (JP). セレスター・レキシコ・サイエンシズ株式会社 (CELESTAR LEXICO-SCIENCES, INC.) [JP/JP]; 〒2618501 千葉県千葉市美浜区中瀬 1 丁目 3 番地 幕張テクノガーデンD棟 17 階 Chiba (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土居 洋文 (DOI, Hirofumi) [JP/JP]; 〒2618501 千葉県千葉市美浜区中瀬 1 丁目 3 番地 幕張テクノガーデンD棟 17 階 セレスター・レキシコ・サイエンシズ株式会社内 Chiba (JP). 斎藤 憲 (SAITO, Ken) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西一丁目 16 番 13 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 庄司 隆 (SHOJI, Takashi); 〒1010032 東京都千代田区岩本町 3 丁目 2 番 10 号 SN 岩本町ビル 6 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF TREATING DIABETES BY INHIBITING DEGRADATION OF AT LEAST ONE OF CREBL1, ATF6 and HNF-4 $\alpha$  BY HtrA2

(54) 発明の名称: CREBL1、ATF6 および HNF-4 $\alpha$  のうちの少なくとも 1 の HtrA2 による分解を阻害することによる糖尿病の治療方法

(57) Abstract: CREBL1 and HNF-4 $\alpha$  interacting with HtrA2 are found out. It is also clarified for the first time that CREBL1, ATF6 and HNF-4 $\alpha$  are degraded by activated HtrA2. Thus, it is intended to provide a means inhibiting the degradation of at least one of CREBL1, ATF6 and HNF-4 $\alpha$  characterized by comprising inhibiting the function of HtrA2; a means of preventing and/or treating diabetes characterized by comprising inhibiting the degradation of at least one of CREBL1, ATF6 and HNF-4 $\alpha$  by HtrA2; a means of inhibiting cell death (for example, a means of inhibiting cell death of pancreatic  $\beta$  cells) characterized by comprising inhibiting the degradation of CREBL1 and/or ATF6 by HtrA2; a means of preventing and/or treating type 2 diabetes characterized by comprising inhibiting the degradation of HNF-4 $\alpha$  by HtrA2; and a reagent kit.

(57) 要約: HtrA2 と相互作用する CREBL1 および HNF-4 $\alpha$  を見出し、さらに活性型 HtrA2 により CREBL1、ATF6 および HNF-4 $\alpha$  が分解されることを初めて明らかにした。そして、HtrA2 の機能を阻害することとを特徴とする CREBL1、ATF6 および HNF-4 $\alpha$  のうちの少なくとも 1 の分解阻害手段、CREBL1、ATF6 および HNF-4 $\alpha$  のうちの少なくとも 1 の HtrA2 による分解を阻害することとを特徴とする糖尿病の防止手段および/または治療手段、CREBL1 および/または ATF6 の HtrA2 による分解を阻害することとを特徴とする細胞死阻害手段 (例えば膵臓  $\beta$  細胞の細胞死阻害手段)、HNF-4 $\alpha$  の HtrA2 による分解を阻害することとを特徴とする 2 型糖尿病の防止手段および/または治療手段、並びに試薬キットを提供した。

WO 2005/030255 A1